

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2018 Том 10 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

2018 Vol. 10 №4

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 646-94-95, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков

Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е., Холин А. А., Воробьева И. С.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)**

Для контактов: Заваденко Николай Николаевич, e-mail: zavadenko@mail.ru.

Резюме

Последствия черепно-мозговой травмы (ЧМТ) у детей и подростков представляют серьезную медицинскую и социальную проблему, поскольку ЧМТ вмешивается в нормальный ход процессов нейроонтогенеза. Значительное место среди клинических последствий в отдаленном периоде ЧМТ занимают пароксизмальные расстройства: посттравматическая головная боль, посттравматическая эпилепсия, субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ. В обзоре обсуждаются особенности клинических проявлений, патофизиологии, диагностики и лечения пароксизмальных расстройств в отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков.

Ключевые слова

Черепно-мозговая травма, последствия, дети, подростки, посттравматические головные боли, посттравматические судорожные приступы, посттравматическая эпилепсия, лечение.

Статья поступила: 26.09.2018 г.; **в доработанном виде:** 22.11.2018 г.; **принята к печати:** 18.12.2018 г.

Представление на научном мероприятии

Данный материал был представлен на IX Международном Форуме эпилептологов стран СНГ/ЕврАзЭС «Эпилепсия и Пароксизмальные состояния» (26-27 октября 2018 г., г. Ростов-на-Дону, Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Заваденко Н. Н., Нестеровский Ю. Е., Холин А. А., Воробьева И. С. Пароксизмальные расстройства в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018; 10 (4): 072-082. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.072-082.

Paroxysmal disorders in the long-term after traumatic brain injury in children and adolescents

Zavadenko N. N., Nesterovskiy Yu. E., Kholin A. A., Vorobyeva I. S.

Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Corresponding author: Nikolay N. Zavadenko, e-mail: zavadenko@mail.ru.

Summary

Consequences of traumatic brain injury (TBI) in children and adolescents pose a major medical and social problem, as TBI interferes with neuro ontogenesis. Among these consequences, paroxysmal disorders that manifest in the long-term after TBI represent an important issue. These disorders include posttraumatic headaches, posttraumatic epilepsy and subclinical epileptiform EEG activity. In this review, clinical manifestations, pathophysiology and management of the long-term post-TBI paroxysmal disorders in children and adolescents are discussed.

Key words

Traumatic brain injury, consequences, children, adolescents, posttraumatic headaches, posttraumatic seizures, posttraumatic epilepsy, treatment.

Received: 26.09.2018; in the revised form: 22.11.2018; accepted: 18.12.2018.

Meeting Presentation

This paper was presented at the IX International Forum of Epileptologists CIS/ EurAsEC "Epilepsy and Paroxysmal Conditions" (26-27 October 2018, Rostov-on-Don, Russia).

Conflict of interests

The authors declare about the absence of conflict of interest with respect to this publication.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Zavadenko N. N., Nesterovskiy Yu. E., Kholin A. A., Vorobyeva I. S. Paroxysmal disorders in the long-term after traumatic brain injury in children and adolescents. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2018; 10 (4): 072-082 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.072-082.

Введение / Introduction

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) входит в число распространенных видов повреждений центральной нервной системы (ЦНС) и с самой высокой частотой наблюдается в двух возрастных группах: дети в возрасте до 5 лет, подростки и молодежь 15-25 лет [1]. Серьезную медицинскую и социальную проблему представляют последствия ЧМТ. По данным экспериментальных и клинических исследований, возникающие при ЧМТ патологические изменения в различных областях головного мозга могут сохраняться, а в ряде случаев – прогрессировать в течение многих месяцев или лет после травмы, приводя к формированию долговременных посттравматических расстройств [2,3]. В Институте нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко [4] разработана периодизация течения ЧМТ, в которой обозначены:

1) острый период – от момента травмы до стабилизации на разном уровне нарушенных вследствие травмы функций;

2) промежуточный период – от момента стабилизации функций до их полного или частичного восстановления или устойчивой компенсации (при легкой ЧМТ – до 2 мес., при среднетяжелой – до 4 мес., при тяжелой – до 6 мес.);

3) отдаленный период – выздоровления или максимально возможного восстановления нарушенных функций, либо возникновения и/или прогрессирования новых, вызванных ЧМТ, патологических состояний (до двух и более лет).

Выраженность психоневрологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ прежде всего зависит от степени ее тяжести в остром периоде. Однако не только степень тяжести, но и возраст, в котором произошла ЧМТ, оказывает значительное влияние на клинические проявления последствий ЧМТ. Исследования реакции детского мозга на ЧМТ позволили получить важные результаты о влиянии возраста на восстановление после травмы и ее функциональ-

ные последствия, при этом сформулированы различные мнения. Согласно первой концепции, развивающийся мозг способен к более значительной реорганизации и восстановлению после ЧМТ [1,5]. Кроме того, после повреждений молодого мозга реже развивается прогрессирующее снижение когнитивных функций, и продолжающееся развитие ЦНС может способствовать выздоровлению. Большая часть навыков, которые были сформированы до ЧМТ, сохраняется, хотя непосредственно после травмы может наблюдаться их временная потеря [6]. Благодаря высокой пластичности развивающегося мозга у детей даже после тяжелых ЧМТ чаще, чем у взрослых, возможны восстановление нарушенных функций и общий благоприятный исход. Другая концепция рассматривает развивающийся мозг как более уязвимый для ЧМТ, если он подвергается поражению в критические периоды значительного роста, формирования мозговых систем и функций, что может привести к более серьезным и стойким физиологическим изменениям после перенесенной ЧМТ. Мозговые структуры и функции, созревание которых продолжается к моменту ЧМТ, могут пострадать в большей степени, чем те, которые были сформированы до травмы [7]. Таким образом, возраст ЧМТ – важный фактор, оказывающий влияние на ее последствия.

В отдаленном периоде ЧМТ у детей и подростков могут наблюдаться неврологические, когнитивные, поведенческие, эмоциональные и социально-психологические последствия [6,8,9]. Связанная с ЧМТ ранимость структур незрелого головного мозга может проявляться не только в нарушениях развития его функций, но и в пароксизмальных расстройствах. При этом когнитивные и поведенческие нарушения у детей и подростков в отдаленном периоде ЧМТ значительно усиливаются при наличии пароксизмальных расстройств: посттравматической головной боли (ПТГБ), посттравматической эпилепсии (ПТЭ), субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Посттравматические головные боли

Посттравматические головные боли (ПТГБ) – одна из наиболее частых жалоб в отдаленном периоде ЧМТ. Они могут быть как самостоятельным симптомом, так и входить в структуру посткоммоционного синдрома. По данным исследований отдаленного периода легкой ЧМТ, у 60–80% детей и подростков развивается так называемый посткоммоционный синдром [10]. Его проявления включают головные боли, головокружения, церебрастенические симптомы (быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, трудности засыпания), негрубые нарушения внимания и памяти, замедление психомоторных реакций, умеренные координаторные расстройства.

Патогенетическая связь с перенесенной ЧМТ нашла свое отражение в классификации МКБ-10 [11], где данный тип головных болей определяется как «хронические ПТГБ» (G 44.3). В 3-м пересмотре международной классификации головных болей (МКГБ-III) ПТГБ отнесены к вторичным головным болям и представлены в разделе «Головная боль, связанная с травмой или повреждением головы и/или шеи» [12].

В МКГБ-III [12] термин «хроническая ПТГБ» заменен на термин «персистирующая ПТГБ», которая определяется как новая головная боль или головная боль, которая отмечалась до травмы, но стала более частой и интенсивной после травмы, и продолжающаяся больше 3 мес. Общим для острой и персистирующей ПТГБ является то, что головная боль должна возникнуть в течение 7 дней после травмы или восстановления сознания после травмы, либо после прекращения приема лекарств, ухудшающих способность ощущать или сообщать о наличии головной боли, возникшей после травмы головы.

ПТГБ может иметь различные характеристики и быть схожей по клинической картине с первичными головными болями (головные боли напряжения, мигрень или другой вид головной боли), но должна по времени возникновения или усиления тяжести четко быть связана с фактом перенесенной ЧМТ.

Данные исследований, посвященных клиническим особенностям хронических ПТГБ у детей, показали, что у большинства пациентов имелись клинические признаки, сходные с клиническими особенностями «первичных» головных болей, и не было диагностировано случаев головной боли, связанных с внутричерепным кровоизлиянием или эффектом от сдавления вещества головного мозга [13]. У 46,5% детей отмечалась приступообразная мигреноподобная головная боль, у 24,8% – по типу головных болей напряжения и у 19% пациентов головная боль носила неклассифицируемый характер. Таким образом, у половины больных имелся мигреноподобный тип головной боли, четверти – эпизодические или хронические головные боли напряжения, у остальных па-

циентов головные боли носили смешанный характер или относились к неклассифицируемым; случаев кластерных головных болей или связанных с другими невралгиями выявлено не было [13].

Патофизиология ПТГБ полностью не выяснена. Предполагается, что даже при легкой ЧМТ возникают диффузные аксональные повреждения, которые могут сопровождаться метаболическими нарушениями в ткани головного мозга, изменением церебральной гемодинамики, а в сочетании с аномальным высвобождением возбуждающих нейромедиаторов и провоспалительных пептидов могут вызывать развитие головной боли и переход ее в хроническую форму [14].

Возникновение хронических ПТГБ обычно не зависит от степени тяжести ЧМТ и изменений в неврологическом статусе. Считается, что чаще хронические ПТГБ возникают после ЧМТ легкой степени, могут усиливаться на протяжении многих месяцев и лет после травмы и даже приобретать прогрессирующее течение [15]. Частыми причинами хронизации ПТГБ являются социально-психологические факторы, особенно у пациентов с легкой ЧМТ, а также злоупотребление анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами.

В формировании ПТГБ и других последствий ЧМТ важная роль принадлежит не только ликвородинамическим нарушениям, но также изменениям церебральной гемодинамики, регуляции сосудистого тонуса и церебральной микроциркуляции [16], регионарной ишемии и нейрогенному воспалению [17]. Запускаются процессы эксайтоксичности, которые сопровождаются высвобождением возбуждающих нейромедиаторов (глутамата, аспартата), что вызывает вторичное нейрональное повреждение с последующим формированием неврологических нарушений в отдаленном периоде ЧМТ. Н. А. Базарная [18] провела исследование у 60 пациентов 7-16 лет с хроническими ПТГБ после ЧМТ (сотрясения головного мозга – СГМ, ушиба головного мозга легкой степени – УГМЛС) содержания аутоантител к глутаматным рецепторам подтипа AMPA (к субъединице GluR1) и подтипа NMDA (к субъединице NR2A) в сыворотке крови. Согласно полученным данным, у детей с хроническими ПТГБ отмечается гиперстимуляция рецепторов глутамата и развитие аутоиммунного процесса: повышение уровня аутоантител к NMDA-рецепторам наблюдалось в течение первого года после ЧМТ. Увеличение уровня аутоантител к AMPA-подтипу рецепторов выявлено у детей с повторными СГМ и УГМЛС.

Многообразие факторов патогенеза определяет существование нескольких клинических форм хронических ПТГБ: ПТГБ напряжения, мигреноподобные, гипертензионные, кластерные, цервикогенные боли [15,17]. Характерный для ПТГБ клинический полиморфизм цефалгий обусловлен различными патогенетическими механизмами, которые нередко могут соче-

таться у одного пациента. Рассмотрим клинические особенности различных форм хронических ПТГБ.

Хронические ПТГБ напряжения отличаются варьировающей частотой (от нескольких раз в неделю до ежедневных) и продолжительностью приступов, локализуются преимущественно в лобных и/или височных областях, билатерально или описываются как диффузные с иррадиацией в лобную область, возникают во второй половине дня, имеют среднюю интенсивность, меняющуюся в течение дня, не усиливаются при физической нагрузке, по характеру бывают тупыми, сжимающими, давящими, сопровождаются ощущением тяжести, «обруча», «каска», «тесной шапки».

Мигренеподобные хронические ПТГБ: приступы головных болей чаще кратковременные или средней продолжительности, частота несколько раз за месяц, значительной интенсивности, пульсирующего характера, возникающие в любое время суток, локализация по типу гемикрании или мигрирующая, характерны сопутствующие тошнота, рвота, фото- и фонофобия, усиливаются при физической нагрузке. В случаях, когда головные боли отмечались до ЧМТ, переносимость головных болей в посттравматическом периоде значительно затрудняется, приступы становятся чаще и тяжелее, что предрасполагает к их хронизации.

Гипертензионные хронические ПТГБ возникают по утрам, по локализации чаще бывают диффузными или локализуются преимущественно в лобной области, сопровождаются тошнотой, рвотой, головокружением и уменьшаются после перехода в вертикальное положение, плохо купируются обезболивающими препаратами.

Посттравматические невралгические (цервикогенные) хронические ПТГБ возникают в различное время суток, как утром, так и вечером, часто провоцируются статической или динамической нагрузкой на шейный отдел позвоночника, обычно в начале отмечаются локально, а затем приобретают диффузный характер, в основном локализуются в теменно-затылочной области, нередко мигрируют, носят стреляющий или смешанный характер (давящий, пульсирующий, жгучий). При пальпации задней поверхности шеи и затылочной области отмечается четкая локальная болезненность.

Как показало обследование 104 пациентов 12-19 лет в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ [19], хронические ПТГБ отмечались у 82% из них, причем с высокой частотой – от 1 раза в неделю до ежедневной. У большинства подростков (51%) клиническая картина цефалгий соответствовала ПТГБ напряжения. У 29% пациентов была выявлена внутричерепная гипертензия. У 8% подростков головные боли носили характер мигренеподобных, при этом у четырех пациентов приступы головных болей дебютировали до ЧМТ, но стали более интенсивными и частыми после нее, а у трех ЧМТ спровоцировала их появление. У 11% пациентов подтверждена посттравматическая неврал-

гическая (цервикогенная) головная боль. В одном случае отмечалась кластерная ПТГБ.

Следует отметить, что одновременно в данной группе из 104 подростков, обследованных в отдаленном периоде среднетяжелой и тяжелой закрытой ЧМТ, у 37% была обнаружена субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ, тогда как ПТЭ наблюдалась только в одном случае [19]. Можно предположить, что не столь высокий риск развития ПТЭ и значительная частота встречаемости субклинической эпилептиформной активности на ЭЭГ у подростков связаны с происходящими к этому возрасту структурными изменениями ЦНС. Так, если для ранних этапов онтогенеза характерно увеличение числа межнейронных связей (синапсов), то в подростковом возрасте происходит снижение их количества, по крайней мере, наполовину, уменьшается объем серого вещества [9]. Наряду с другими изменениями это может способствовать переходу от «сверхвозбудимости» детского мозга к более высоким функциональной эффективности и стабильности мозга, приближающимся к таковым у взрослых.

При указаниях на значительное повреждение головного мозга в результате ЧМТ и частые приступообразные ПТГБ необходимо исключение эпилептического генеза пароксизмальных нарушений. Впервые о сочетании ПТГБ и эпилепсии, а также эпилептиформной активности на ЭЭГ у пациентов и ПТГБ сообщили в 1963 г D.W. Cooper и D.C. Cavicke на основании двух клинических наблюдений [20]. R. Formisano и соавт. [21] выявили высокую частоту пароксизмальных аномалий на ЭЭГ с наличием острых волн у 84,6% пациентов с хроническими ПТГБ, что было связано также с наличием переломов или повреждений костей черепа и твердой мозговой оболочки либо за счет травмы, либо в результате краниотомии.

Не только рутинная ЭЭГ, но и видео-ЭЭГ-мониторирование с включением разных функциональных состояний (особенно всех фаз сна) должны применяться при обследовании пациентов с хроническими ПТГБ. Перспективными представляются работы по применению многоканального ЭЭГ мониторинга в сочетании с вызванными потенциалами головного мозга для изучения нарушения работы и задержки активации нейронных сетей при ПТГБ, особенно при посттравматической мигрени [22].

Посттравматическая эпилепсия

Посттравматическая эпилепсия (ПТЭ) относится к серьезным неврологическим последствиям ЧМТ. ПТЭ определяется как несколько (два и более) неспровоцированных эпилептических приступов, возникших не ранее, чем через неделю после ЧМТ. ПТЭ составляет примерно 20% от случаев симптоматических эпилепсий и 5% от всех случаев эпилепсии как среди взрослого, так и детского населения [23-25]. После тяжелых ЧМТ у детей риск развития эпилеп-

сии возрастает в 7 раз [26], при этом в случаях оценок по шкале комы Глазго 9 и ниже ПТЭ в дальнейшем развивается у 10-15% взрослых пациентов и 30-35% детей [27].

Следует разграничивать ПТЭ и посттравматические приступы. Судорожные приступы, которые возникают в течение 24 ч после ЧМТ, обозначаются как *немедленные*. Из всех судорожных приступов, которые отмечаются на первой неделе ЧМТ, около 50% происходят в первые 24 ч [25]. Приступы, развивающиеся на протяжении первой недели после травмы, считаются *ранними*. Ранние приступы возникают у 2-17% всех пациентов с ЧМТ, чаще наблюдаются у детей, чем у взрослых, их частота коррелирует со степенью тяжести ЧМТ. Частота ранних приступов после тяжелых ЧМТ обычно выше (10-15% для взрослых; 30-35% для детей) [25,28].

Ранние посттравматические приступы чаще встречаются у детей до 5 лет [29-31]. Из приступов, которые происходят в течение первых четырех недель ЧМТ, около 10% возникают в течение первой недели [25].

Клинически очевидные ранние приступы с типичными судорожными проявлениями, вероятно, являются верхушкой айсберга, поскольку применение видео-ЭЭГ-мониторинга показывает, что неконвульсивные приступы встречаются гораздо чаще, чем судорожные в первую неделю после тяжелой ЧМТ [25]. Клиническое значение неконвульсивных приступов, выявленных с помощью видео-ЭЭГ-мониторинга, остается предметом дальнейших исследований. Они могут определять неблагоприятный исход и пока неясно, улучшается ли прогноз при их интенсивном лечении.

Судорожные приступы с манифестацией от 8-го дня и позднее после ЧМТ считаются *поздними*. Примерно у 20% пациентов с однократными поздними посттравматическими приступами в дальнейшем не будет их повторения, поэтому оснований для постановки диагноза ПТЭ у них нет. Но в большинстве случаев поздние посттравматические приступы характеризуются высокой повторяемостью с переходом в ПТЭ. По данным 10-летнего проспективного наблюдения за группой пациентов, перенесших ЧМТ, средняя частота встречаемости поздних приступов составила 2,1%, но оказалась значительно выше в подгруппе пациентов с тяжелой ЧМТ – 12% [29].

Рассматриваются следующие патофизиологические механизмы посттравматических приступов [25]. Немедленные приступы, вероятно, связаны с негативным стимулирующим воздействием травмы на мозговую ткань, которая имеет низкий порог возбуждения. Ранние приступы могут быть результатом вторичных эффектов ЧМТ, таких как отек мозга, внутричерепные кровоизлияния, ушиб головного мозга, нарушения гематоэнцефалического барьера, электролитные изменения во внеклеточном пространстве, избыточное высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, в частности глутамата, поврежде-

ние мозговой ткани свободными радикалами, изменения пути продукции энергии клетками. Поздние приступы указывают на стойкие структурные изменения в мозге, которые являются результатом потери нейронов и синапсов, aberrантного спраутинга и ремодуляции межнейронных связей.

ПТЭ манифестирует у большинства пациентов (80%) в виде первого неспровоцированного приступа в течение года после ЧМТ и практически у всех – за два года после травмы. По данным J. F. Annegers и соавт. [29] риск возникновения неспровоцированного эпилептического приступа выше среднегопопуляционного в 11 раз у пациента в течение первого года после ЧМТ, в 3,5 раза – на протяжении четырех лет, в 2,39 раза – через пять лет, в 1,56 раза – через 10 лет после травмы. Сближение показателя риска со среднегопопуляционным после легких ЧМТ происходило за пять лет, тогда как после тяжелых ЧМТ даже через 10 лет он оставался в 4 раза более высоким. Таким образом, риск появления эпилептических приступов наиболее высок в течение первого года после травмы и постепенно уменьшается в дальнейшем.

В самое крупное популяционное исследование факторов риска ПТЭ [29] был включен 4541 пациент с распределением на четыре возрастные группы: от рождения до 4 лет (542 человека), 5-14 лет (1184), 15-64 года (2546), 65 лет и старше (269). Общая 5-летняя вероятность развития эпилептических приступов составила 0,5% среди пациентов с легкой ЧМТ (потеря сознания или посттравматическая амнезия менее 30 мин. и отсутствие переломов черепа), 1,2% для перенесших среднетяжелую травму (потеря сознания или посттравматическая амнезия от 30 мин. до 24 ч или сопровождавшаяся переломом черепа) и 10% среди пациентов с тяжелыми ЧМТ (ушиб мозга, внутричерепная гематома, потеря сознания или посттравматическая амнезия продолжительнее 24 ч). За 30 лет данный показатель составил 2,1% для легких ЧМТ, 4,2% для среднетяжелых и 16,7% для тяжелых ЧМТ. Таким образом, вероятность развития ПТЭ после легкой ЧМТ не превышает среднегопопуляционные показатели, тогда как высокий риск ПТЭ связан с тяжелой и среднетяжелой ЧМТ с локальным повреждением коры головного мозга, который становится субстратом эпилептогенеза.

Сложность и полиморфизм клинических проявлений ПТЭ определяются разнообразием повреждений при ЧМТ, которые включают в себя как очаговые, так и диффузные (в результате ускорения/замедления) компоненты, тупые закрытые травмы головы с переломом костей черепа или без него, ушибы, гематомы, проникающие ранения головного мозга [32,33]. Преимущественно очаговые повреждения сопровождаются контузией поверхностных структур больших полушарий и вовлечением разных эпилептогенных зон мозга. Если при сильном механическом воздействии могут затрагиваться подкорковые структуры, то поверхностные очаговые травмы часто поражают

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ С ВЫРАЖЕННЫМ КОГНИТИВНЫМ ЭФФЕКТОМ¹

ЛЕВЕТИНОЛ®

Леветинол® – раствор для приема внутрь!



Reg. номер ЛП-004085 от 19.01.17.

Международное непатентованное название

Леветирацетам

Формы выпуска

1. Раствор для приема внутрь 100 мг/мл 300,0 (ЛП – 004085 – 190117)
2. Таблетки покрытые пленочной оболочкой 250мг, 500 мг, 1000 мг №30 (ЛП – 002021 – 050313)



Показания к применению²

| Показания | Таблетки | Раствор для приема внутрь |
|--|----------|---------------------------|
| Монотерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее | С 16 лет | С 16 лет |
| Политерапия парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее | С 6 лет | С 1 месяца |
| Политерапия миоклонических судорог ЮМЭ | С 12 лет | С 12 лет |
| Политерапия первично ГТК при ИГЭ | С 12 лет | С 12 лет |

Источники информации:

1. Лебедева А.В., Неменов Д.Г. Возможности применения Кеппры (леветирацетам) при различных неврологических заболеваниях. Доступно по: <https://medi.ru/info/8783>. Ссылка активна 20.12.16.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Леветинол® р-р и Леветинол® табл.

Телефон горячей линии:
8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

g Ph
ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

лобные и височные доли, обладающие высокой эпилептогенностью. Поэтому возникающие при их поражении эпилептические синдромы будут соответствовать лобной или височной эпилепсии.

Основными факторами риска ПТЭ, по данным исследований [24,25,28,29], являются следующие: возраст младше 5 лет, тяжелая степень ЧМТ, проникающий характер ЧМТ, внутричерепная гематома, потребовавшая нейрохирургического вмешательства, линейный или вдавленный перелом костей черепа, геморрагический ушиб мозга, кома продолжительностью более 24 ч, ранние посттравматические судорожные приступы, очаговые изменения при нейровизуализации или на ЭЭГ в остром периоде ЧМТ.

Механизмы посттравматического эпилептогенеза полностью не раскрыты. Повреждение мозговой ткани инициирует ряд процессов, которые протекают параллельно. Каждый из них или их сочетание могут быть важными факторами эпилептогенеза. К ним относятся: травма с разрывом аксонов, которая вызывает потерю ингибиторных интернейронов путем антероградной трансинаптической дегенерации; высвобождение аспартата или глутамата под влиянием травмы; воздействие свободных перекисных радикалов и гемоглобина или железо-содержащего гема на ткань мозга; усиление реактивного глиоза [4,34]. Подтверждено, что возникновение ПТЭ может определяться генетической предрасположенностью [34,35].

Нередко посттравматические приступы могут протекать незаметно для окружения пациента и самого больного. Следует особо отметить, что в первую неделю после тяжелой ЧМТ именно бессудорожные приступные паттерны наиболее типичны в сравнении с клинически выраженными судорожными приступами, а объективно их зафиксировать можно лишь путем продолженного ЭЭГ-мониторирования [25]. В последние годы применение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга позволило идентифицировать субклинические формы ранних и поздних посттравматических приступов, а также эпилептического статуса. Так, по данным обследования 87 детей в остром периоде среднетяжелой или тяжелой ЧМТ в условиях отделений интенсивной терапии, посттравматические приступы были выявлены у 37 (42,5%) пациентов. Среди них у 14 (16,1%) отмечались субклинические приступы, причем у 6 (6,9%) они носили исключительно субклинический характер. Эпилептический статус имел место у 16 (18,4%) пациентов, а субклинический эпилептический статус – у 12 (13,8%) пациентов [36].

Принципы лечения

Лечение ПТГБ основывается на тех же подходах, что и первичных форм головной боли. Пациенты с хроническими ПТГБ чаще нуждаются в профилактической терапии и имеют отягощающие факторы по злоупотреблению анальгетиками и особенностям

психоэмоциональной сферы. Профилактическая терапия подбирается на основании доминирующего типа головной боли. Важное место занимают немедикаментозные методы и различные виды психотерапевтических методик. С целью профилактики ПТГБ в зависимости от ведущих механизмов их патогенеза рекомендуются курсы дегидратационных, вазоактивных, нейропротективных или противосудорожных препаратов (ПЭП). Учитывая возможную взаимосвязь ПТГБ с субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ, оптимальным выбором для их профилактической терапии могут быть ПЭП. В связи с этим следует отметить положительный опыт применения ПЭП в лечении первичных головных болей, в частности леветирацетама у детей и подростков при профилактической терапии мигрени [37-39], а также эпилепсии с сопутствующей мигренью [40].

У пациентов с единственным неспровоцированным судорожным приступом решение о том, следует ли начинать лечение ПЭП, зависит от риска повторения приступов и развития ПТЭ. При ранних посттравматических приступах рекомендуется быстрое назначение ПЭП, прием которых может продолжаться до нескольких недель. Для купирования приступов, склонных к статусному течению, применяются диазепам, фосфенитоин, вальпроат натрия или леветирацетам. В большинстве случаев целесообразно внутривенное введение лекарственного средства, поскольку пациент находится на стадии восстановления после ЧМТ. Для проведения курса лечения с целью предупреждения повторных приступов используется монотерапия ПЭП первого или второго поколения. Как правило, лекарства второго поколения не менее эффективны и лучше переносятся (меньше межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов). Нередко применяется фенитоин, но он повышает риск когнитивных нарушений. Леветирацетам переносится значительно лучше, а по терапевтической эффективности не уступает фенитоину, в т.ч. для предупреждения судорожных приступов при тяжелой ЧМТ и после краниотомии [41]. Леветирацетам наряду с высокой эффективностью отличается благоприятным фармакокинетическим профилем с линейной кинетикой (концентрация в крови нарастает пропорционально дозе препарата), стабильностью концентрации в крови (не требуется контролировать уровень препарата в крови), отсутствием клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Пациентам с поздними посттравматическими приступами из-за высокого риска повторения приступов длительное назначение ПЭП может быть рекомендовано даже после однократного позднего приступа. Выбор ПЭП осуществляется аналогичным образом. С учетом отсутствия единого мнения о целесообразности профилактического лечения поздних посттравматических приступов и ПТЭ, даже при обнаружении эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, пре-

паратом выбора является леветирацетам, применение которого можно обосновывать как его противоэпилептическим, так и нейропротективным эффектом [42].

ПТЭ трудно поддается терапии ПЭП: уровни ремиссии составляют 25-40%, при этом низкая вероятность ремиссии характерна для пациентов с высокой частотой посттравматических приступов в течение первого года после перенесенной ЧМТ [43]. Тактика противоэпилептической терапии строится по тем же принципам, что и при других формах симптоматических эпилепсий, однако ее проведение при ПТЭ имеет ряд особенностей [33]. Длительное назначение ПЭП пациентам с ПТЭ направлено не только на контроль эпилептических приступов, но может иметь и дополнительные показания в отдаленном периоде ЧМТ, такие как профилактика ПТГБ, терапия аффективных расстройств и нарушений поведения. К числу базовых ПЭП при ПТЭ относятся вальпроаты, которые также способствуют уменьшению агрессивности и раздражительности, оказывают нормотимическое действие, сглаживают выраженность аффективных колебаний. Помимо вальпроатов, препаратами выбора являются окскарбазепин, карбамазепин, топирамат и фенитоин. Возможны комбинации с ламотриджином, леветирацетамом, при присоединении «псевдогенерализованных» атипичных абсансов – с этосуксимидом. В случаях фармакорезистентности и существенного снижения качества жизни пациентов после тщательного обследования и отбора возможен выбор хирургического лечения ПТЭ. Однако следует учитывать, что при предрасположенности к развитию ПТЭ нейрохирургическое вмешательство способно в конечном итоге привести к формированию рецидивирующей эпилепсии, также по посттравматическому механизму.

Поскольку для пациентов, перенесших ЧМТ, особенно средней и тяжелой степеней, сохраняется высокий риск развития ПТЭ спустя годы и даже десятилетия после травмы, актуальным остается вопрос о целесообразности назначения длительной профилактической терапии ПЭП. Следует подчеркнуть, что в сравнении с побочными эффектами длительной терапии фенитоином, который ранее применялся и исследовался в качестве профилактической противоэпилептической терапии, безусловное преимущество по соотношению эффективности и переносимости имеет леветирацетам [43]. Также следует отметить исследования, показавшие позитивное влияние леветирацетама на фоновую биоэлектриче-

скую активность мозга наряду с подавлением эпилептиформных разрядов у пациентов, перенесших ЧМТ и другие поражения ЦНС, что подтверждает его нейропротективный потенциал [42,44]. Среди лекарственных форм леветирацетама в РФ представлен препарат отечественного производства Леветинол, который по профилю эффективности и безопасности близок к оригинальному препарату и производится в формах таблеток (по 250, 500 и 1000 мг) и раствора для приема внутрь (с содержанием в 1 мл 100 мг леветирацетама).

Pearl P. L. и соавт. обследовали [44] группу пациентов в возрасте 6-17 лет, перенесших ЧМТ, с одним или более подтвержденными факторами риска для развития ПТЭ: внутричерепное кровоизлияние, вдавленный перелом черепа, проникающий характер ЧМТ, наличие посттравматического судорожного приступа. 40 пациентов были отобраны для проведения курса лечения леветирацетамом в дозе 55 мг/кг/сут. в течение 30 дней, причем первая доза назначалась в течение 8 ч от момента ЧМТ. В ходе двухлетнего динамического наблюдения лишь у 2,5% пациентов наблюдалось развитие ПТЭ, при этом лечение леветирацетамом было безопасным и хорошо переносилось. На основании этих результатов сделан вывод о возможном снижении под влиянием леветирацетама риска ПТЭ в данной группе пациентов.

Детский и подростковый возраст относится к периодам бурного физического и психологического роста, но одновременно и высокого травматизма. Ранее была принята точка зрения, согласно которой восстановление неврологических нарушений после перенесенной ЧМТ у детей и подростков происходит в более полном объеме, нежели у взрослых. Однако результаты целенаправленных исследований не столь оптимистичны, кроме того, последствия ЧМТ могут проявиться не сразу, а оказаться отсроченными [1,6,8,9]. К отсроченным последствиям ЧМТ относятся посттравматическая головная боль, посттравматическая эпилепсия, субклиническая эпилептиформная активность на ЭЭГ. Данные нарушения способны оказывать долговременное и значительное негативное влияние на нервно-психическое развитие, успешность школьного обучения и социальную адаптацию пациентов. Между тем своевременная диагностика и терапия пароксизмальных расстройств после ЧМТ, а также высокий уровень нейропластичности у детей и подростков могут определять благоприятные исходы.

Литература:

1. Заваденко Н. Н., Немкова С. А. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы. Научно-практическое руководство. М. 2016; 360 с.
2. Лихтерман Л. Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М. 2014; 488 с.
3. Живолупов С. А., Самарцев И. Н., Бардаков С. Н. Рациональная нейропротекция при травматической болезни головного мозга. М. 2014; 176 с.
4. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. и др. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М. 1998; 1: 549 с.

5. Kolb B. Brain plasticity and behavior during development. In: Uzzell B.P., editor. Recovery after Traumatic Brain Injury. Psychology Press. 2014; 199-212.
6. Christensen J. R., Trovato M. K., Salorio C., Brandys E., Morozova O., Sadowsky C., Pidcock F. S. Traumatic Brain Injury. In: Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood. 3-rd ed. Ed. P. J. Accardo. Baltimore. 2008; 615-637.
7. Su Y. R. S., Veeravagu A., Grant G. Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 8, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 163-178.
8. Заваденко Н. Н., Кемалов А. И. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у детей и их лечение. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (4): 14-21.
9. Заваденко Н. Н., Гузилова Л. С., Изнак А. Ф., Изнак Е. В. Последствия тяжелой черепно-мозговой травмы у подростков: особенности клинических проявлений и лечение. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (4): 57-67.
10. Sady M. D., Vaughan C. G., Gioia G. A. Psychometric characteristics of the postconcussion symptom inventory in children and adolescent s. Archives of Clinical Neurophysiology. 2014; 29 (4): 348-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acu014>.
11. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб: ВОЗ, 1994; 208 с.
12. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38 (1): 1-211. DOI: [10.1177/0333102417738202](https://doi.org/10.1177/0333102417738202).
13. Shaw L., Morozova M., Abu-Arafeh I. Chronic post-traumatic headache in children and adolescents: systematic review of prevalence and headache features. Pain Manag. 2018; 8 (1): 57-64. DOI: [10.2217/pmt-2017-0019](https://doi.org/10.2217/pmt-2017-0019).
14. Mayer C. L., Huber B. R., Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. Headache. 2013; 53 (9): 1523-1530. DOI: [10.1111/head.12173](https://doi.org/10.1111/head.12173).
15. Воробьева О. В., Вейн А. М. Посттравматические головные боли. Consilium medicum. 1999; 1 (2): 73-75.
16. Мякотных В. С., Таланкина Н. З., Боровкова Т. А. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой черепно-мозговой травмы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002; 102 (4): 61-65.
17. Горюнова А. В. Посттравматическая головная боль у детей. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009; 109 (12): 55-59.
18. Базарная Н. А. Хроническая посттравматическая головная боль у детей. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М. 2004; 25 с.
19. Гузилова Л. С. Последствия тяжелой закрытой черепно-мозговой травмы и оценка эффективности их лечения ноотропными препаратами у подростков. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. М. 2008; 31 с.
20. Cooper D. W., Cavicke D. C. Post-traumatic headache and epilepsy. Report of two cases suggesting possible relationship. Conn Med. 1963; 27: 131-133.
21. Formisano R., Bivona U., Catani S., D'Ippolito M., Buzzi M. G. Post-traumatic headache: facts and doubts. J Headache Pain. 2009; 10 (3): 145-152. DOI: [10.1007/s10194-009-0108-4](https://doi.org/10.1007/s10194-009-0108-4).
22. Kontos A. P., Reches A., Elbin R. J., Dickman D., Laufer I., Geva A. B., Shacham G., DeWolf R., Collins M. W. Preliminary evidence of reduced brain network activation in patients with post-traumatic migraine following concussion. Brain Imaging Behav. 2016; 10 (2): 594-603. DOI: [10.1007/s11682-015-9412-6](https://doi.org/10.1007/s11682-015-9412-6).
23. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А. А. Скоромца. М. 2013; 26: 761-762.
24. Englander J., Bushnik T., Duong T., Cifu D. X., Zafonte R., Wright J., Hughes R., Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, Multicenter Investigation. Arch Phys Med Rehabil. 2003; 84 (3): 365-373. DOI: [10.1053/apmr.2003.50022](https://doi.org/10.1053/apmr.2003.50022).
25. Ding K., Gupta P. K., Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.). Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 14, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 299-314.
26. Cansu A., Serdaroğlu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. Seizure. 2007; 16 (4): 338-344. DOI: [10.1016/j.seizure.2007.02.003](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.02.003).
27. Appleton R. E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 72 (5): 669-672.
28. Frey L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. Epilepsia. 2003; 44 (10): 11-17.
29. Annegers J. F., Hauser W. A., Coan S. P., Rocca W. A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. N Engl J Med. 1998; 338 (1): 20-24.
30. Asikainen I., Kaste M., Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. Epilepsia. 1999; 40 (5): 584-589.
31. Statler K. D. Pediatric posttraumatic seizures: epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. Dev Neurosci. 2006; 28 (4-5): 354-363. DOI: [10.1159/000094162](https://doi.org/10.1159/000094162).
32. Curia G., Eastman C. L., Miller J. W., D'Ambrosio R. Modeling Post-Traumatic Epilepsy for Therapy Development. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 10, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 219-238.
33. Hung C. H., Chen J. W. Y. Treatment of Post-Traumatic Epilepsy. Current Treatment Options in Neurology. 2012; 14 (4): 293-306. DOI: [10.1007/s11940-012-0178-5](https://doi.org/10.1007/s11940-012-0178-5).
34. D'Ambrosio R., Perucca E. Epilepsy after head injury. Current Opinion in Neurology. 2004; 17 (6): 731-735.
35. Cottera D., Kelsoa A., Neligana A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. Seizure. 2017; 46: 53-58. DOI: [10.1016/j.seizure.2017.02.002](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.002).
36. Arndt D. H., Lerner J. T., Matsumoto J. H., Madikians A., Yudovin S., Valino H., McArthur D. L., Wu J. Y., Leung M., Buxey F., Szeliga C., Van Hirtum-Das M., Sankar R., Brooks-Kayal A., Giza C. C. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. Epilepsia. 2013; 54 (10): 1780-1788. DOI: [10.1111/epi.12369](https://doi.org/10.1111/epi.12369).
37. Miller G. S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. Headache. 2004; 44 (3): 238-243.
38. Pakalnis A., Kring D., Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. Headache. 2007; 47 (3): 427-430. DOI: [10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x).
39. Awaad Y., Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2014; 9 (1): 74-77. DOI: [10.1016/j.jtumed.2013.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2013.05.004).
40. Lindholm DL. Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy and migraine, cognitive effects and adverse reactions in the pediatric age group. Epilepsia. 2002; 43 (7): 60.
41. Meshkini A., Ghojzadeh M., Golbahar-Haghighi A., Zarea-Gavani V., Lotfi-Sadigh S. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: A meta-analysis. J Anal Res Clin Med. 2015; 3 (2): 118-125. DOI: [10.15171/jarcm.2015.018](https://doi.org/10.15171/jarcm.2015.018).
42. Shetty A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. Front Neurol. 2013; 4: 172. DOI: [10.3389/fneur.2013.00172](https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00172).
43. Заваденко Н. Н., Холин А. А., Орлова Е. В., Проскуряков К. В. Посттравматическая эпилепсия у детей и подростков. Фарматека. 2014; 1 (274): 18-22.
44. Pearl P. L., McCarter R., McGavin C. L. et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. Epilepsia. 2013, 54 (9): 135-137. DOI: [10.1111/epi.12326](https://doi.org/10.1111/epi.12326).

References:

- Zavadenko N. N., Nemkova S. A. Disorders of development and cognitive dysfunction in children with diseases of the nervous system. Scientific and practical guide. Moscow. 2016; 360 s. (in Russian).
- Lixterman L. B. Traumatic brain injury. Diagnosis and treatment. Moscow. 2014; 488 s. (in Russian).
- Zhivolupov S. A., Samarcev I. N., Bardakov S. N. Rational neuroprotection in traumatic brain disease. Moscow. 2014; 176 s. (in Russian).
- Konovlov A. N., Lixterman L. B., Potapov A. A. et al. Clinical guide to traumatic brain injury. Moscow. 1998; 1: 549 s. (in Russian).
- Kolb B. Brain plasticity and behavior during development. In: Uzzell B.P, editor. Recovery after Traumatic Brain Injury. Psychology Press. 2014; 199-212.
- Christensen J. R., Trovato M. K., Salorio C., Brandys E., Morozova O., Sadowsky C., Pidcock F. S. Traumatic Brain Injury. In: Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood. 3-rd ed. Ed. P. J. Accardo. Baltimore. 2008; 615-637.
- Su Y.R.S., Veeravagu A., Grant G. Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 8, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 163-178.
- Zavadenko N. N., Kemalov A. I. The consequences of severe traumatic brain injury in children and their treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2006; 5 (4): 14-21. (in Russian).
- Zavadenko N. N., Guzilova L. S., Iznak A. F., Iznak E. V. The consequences of severe traumatic brain injury in adolescents: features of clinical manifestations and treatment. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010; 9 (4): 57-67 (in Russian).
- Sady M. D., Vaughan C. G., Gioia G. A. Psychometric characteristics of the postconcussion symptom inventory in children and adolescent s. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2014; 29 (4): 348-363. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/acu014>.
- MKB-10 – International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria. SPb: WHO, 1994; 208 s. (in Russian).
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1): 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
- Shaw L., Morozova M., Abu-Arafah I. Chronic post-traumatic headache in children and adolescents: systematic review of prevalence and headache features. *Pain Manag*. 2018; 8 (1): 57-64. DOI: 10.2217/pmt-2017-0019.
- Mayer C. L., Huber B. R., Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. *Headache*. 2013; 53 (9): 1523-1530. DOI: 10.1111/head.12173.
- Vorob'eva O.V., Vajn A. M. Post Traumatic Headaches. *Consilium medicum*. 1999; 1 (2): 73-75. (in Russian).
- Myakotnyx V. S., Talankina N. Z., Borovkova T. A. Clinical, pathophysiological and morphological aspects of the remote period of a closed head injury. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2002; 102 (4): 61-65. (in Russian).
- Goryunova A. V. Post-traumatic headache in children. *Zhurn. nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*. 2009; 109 (12): 55-59. (in Russian).
- Bazarnaya N. A. Chronic post-traumatic headache in children. PhD diss. Moscow. 2004; 25 s. (in Russian).
- Guzilova L. S. The consequences of severe closed head injury and evaluation of the effectiveness of their treatment with nootropic drugs in adolescents. PhD diss. Moscow. 2008; 31 s. (in Russian).
- Cooper D. W., Cavicke D. C. Post-traumatic headache and epilepsy. Report of two cases suggesting possible relationship. *Conn Med*. 1963; 27: 131-133.
- Formisano R., Bivona U., Catani S., D'Ippolito M., Buzzi M. G. Post-traumatic headache: facts and doubts. *J Headache Pain*. 2009; 10 (3): 145-152. DOI: 10.1007/s10194-009-0108-4.
- Kontos A. P., Reches A., Elbin R. J., Dickman D., Laufer I., Geva A. B., Shacham G., DeWolf R., Collins M. W. Preliminary evidence of reduced brain network activation in patients with post-traumatic migraine following concussion. *Brain Imaging Behav*. 2016; 10 (2): 594-603. DOI: 10.1007/s11682-015-9412-6.
- Ajkardi Zh., Baks M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. Translation from English by ed. A. A. Skoromets. Moscow. 2013; 26: 761-762. (in Russian).
- Englander J., Bushnik T., Duong T., Cifu D. X., Zafonte R., Wright J., Hughes R., Bergman W. Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, Multicenter Investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003; 84 (3): 365-373. DOI: 10.1053/apmr.2003.50022.
- Ding K., Gupta P. K., Diaz-Arrastia R. Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D., Grant G. (Eds.). Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 14, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 299-314.
- Cansu A., Serdaroglu A., Yüksel D., Doğan V., Ozkan S. et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007; 16 (4): 338-344. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.02.003.
- Appleton R. E., Demellweek C. Post-traumatic epilepsy in children requiring inpatient rehabilitation following head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72 (5): 669-672.
- Frey L. C. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: A critical review. *Epilepsia*. 2003; 44 (10): 11-17.
- Annegers J. F., Hauser W. A., Coan S. P., Rocca W. A. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998; 338 (1): 20-24.
- Asikainen I., Kaste M., Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia*. 1999; 40 (5): 584-589.
- Statler K. D. Pediatric posttraumatic seizures: epidemiology, putative mechanisms of epileptogenesis and promising investigational progress. *Dev Neurosci*. 2006; 28 (4-5): 354-363. DOI: 10.1159/000094162.
- Curia G., Eastman C. L., Miller J. W., D'Ambrosio R. Modeling Post-Traumatic Epilepsy for Therapy Development. In: Laskowitz D, Grant G (Eds.), Translational Research in Traumatic Brain Injury. Chapter 10, Frontiers in Neuroscience. CRC Press/Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida. 2016; 219-238.
- Hung C. H., Chen J. W. Y. Treatment of Post-Traumatic Epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012; 14 (4): 293-306. DOI: 10.1007/s11940-012-0178-5.
- D'Ambrosio R., Perucca E. Epilepsy after head injury. *Current Opinion in Neurology*. 2004; 17 (6): 731-735.
- Cottera D., Kelsoa A., Neligana A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: a systematic review. *Seizure*. 2017; 46: 53-58. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.02.002.
- Arndt D. H., Lerner J. T., Matsumoto J. H., Madikians A., Yudovin S., Valino H., McArthur D. L., Wu J. Y., Leung M., Buxey F., Szeliga C., Van Hirtum-Das M., Sankar R., Brooks-Kayal A., Giza C. C. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia*. 2013; 54 (10): 1780-1788. DOI: 10.1111/epi.12369.
- Miller G. S. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache*. 2004; 44 (3): 238-243.
- Pakalnis A., Kring D., Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine – an open-label study. *Headache*. 2007; 47 (3): 427-430. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00728.x.
- Awaad Y., Rizk T. Levetiracetam in the treatment of pediatric headache. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2014; 9 (1): 74-77. DOI: 10.1016/j.jtumed.2013.05.004.
- Lindholm DL. Levetiracetam levels correlating with successful treatment of epilepsy and migraine, cognitive effects and adverse reactions in the pediatric age group. *Epilepsia*. 2002; 43 (7): 60.
- Meshkini A., Ghojzadeh M., Golbahar-Haghighi A., Zarea-Gavangi V., Lotfi-Sadigh S. Comparison of levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in patients with traumatic brain injury: A meta-analysis. *J Anal Res Clin Med*. 2015; 3 (2): 118-125. DOI: 10.15171/jarcm.2015.018.
- Shetty A. K. Prospects of levetiracetam as a neuroprotective drug against status epilepticus, traumatic brain injury, and stroke. *Front Neurol*. 2013; 4: 172. DOI: 10.3389/fneur.2013.00172.
- Zavadenko N. N., Xolin A. A., Orlova E. V., Proskuryakov K. V. Posttraumatic epilepsy in children and adolescents. *Farmateka*. 2014; 1 (274): 18-22. (in Russian).
- Pearl P. L., McCarter R., McGavin C. L. et al. Results of phase II levetiracetam trial following acute head injury in children at risk for posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013, 54 (9): 135-137. DOI: 10.1111/epi.12326.

Сведения об авторах:

Заваденко Николай Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: +7(495)936-94-52. E-mail: zavadenko@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; Scopus Author ID: 7004071775.

Нестеровский Юрий Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>.

Холин Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Воробьева Ирина Сергеевна – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

About the authors:

Nikolay N. Zavadenko – MD, PhD, Professor & Head, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. Tel.: +7(495)936-94-52. E-mail: zavadenko@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-7422>; Scopus Author ID: 7004071775.

Yuriy E. Nesterovskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4276-8400>.

Alexey A. Kholin – MD, PhD, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

Irina S. Vorobyeva – MD, Neurologist, PhD student, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.